

Contribution à l'Etude
de l'
INTOXICATION BENZÉNIQUE
LEUCÉMIES et BENZÈNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Novembre 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean BORGOMANO

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Mars 1903 à CARBONNE (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1928

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION BENZÉNIQUE
LEUCÉMIES ET BENZÈNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1928-1929 N° 8

Contribution à l'Etude
de l'
INTOXICATION BENZÉNIQUE
LEUCÉMIES et BENZÈNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Novembre 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean BORGOMANO

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Mars 1903 à CARBONNE (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1928

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ,
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	Etienne MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Prépédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon,
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André).	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT.	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

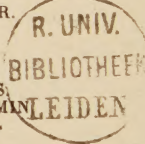
M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, président; COTTE, assesseur;

ROCHET Ph., GATE, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PÈRE,

A MA GRAND'MÈRE,

A MA MÈRE,

A MON PÈRE,

*Commandant en retraite,
Chevalier de la Légion d'Honneur*

L'exemple de sa vie, toute de travail et de sacrifices, sera le meilleur guide au cours de ma carrière.

A MA FIANCÉE,

En témoignage de ma tendresse infinie.

A MON FRÈRE,

A MON COUSIN, LE DOCTEUR ALBERT MEYDIEU,
*Médecin capitaine des Troupes coloniales,
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A MES PARENTS.

A MES AMIS,

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY,
Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous lui sommes profondément re-
connaissant de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la pré-
sidence de notre thèse.

A MES JUGES,

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE,
Chef de Clinique Médicale

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé dans notre
travail, nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VINCENT,

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION BENZÉNIQUE LEUCÉMIES ET BENZÈNE

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposé, dans ce modeste travail qui doit sanctionner la fin de nos études médicales, d'étudier l'action de la benzine sur les différents éléments du sang et d'en montrer la toxicité. L'idée nous en a été donnée par M. le Docteur DELORE, chef de clinique médicale dans le service de M. le Professeur PIC, à propos d'une observation relative à un malade qui présentait des phénomènes aigus infectieux ; il s'agissait d'une intoxication professionnelle par les vapeurs benzéniques, intoxication qui se présentait avec tous les symptômes d'une leucémie aiguë.

Il pourra nous être objecté que ce cas de leucémie avec intoxication peut n'être qu'une simple coïncidence. Mais nous avons de sérieuses raisons de trouver entre les deux une relation étiologique, parce que l'on sait l'action particulière de la benzine sur les globules blancs, utilisée dans le traitement des leucémies. Nous savons qu'un médicament a des effets différents selon le mode d'administration, selon les doses : ainsi l'opium, employé à petites doses, est un excitant, alors qu'à hautes doses, il devient déprimant.

Nous connaissons aussi les traitements homéopathiques, et telle substance utilisée à faible dose guérit le malade, utilisée à forte dose, détermine le symptôme contre lequel elle est employée.

Etant donné l'action de la benzine sur le sang, étant donné d'autre part que le sujet était soumis depuis longtemps à l'intoxication benzénique, nous admettons qu'il existe une relation, relation que nous allons étudier.

Nous rappelons que dans le même atelier où travaillait cet ouvrier, quelques années auparavant, un sujet présentait une maladie du sang sous forme d'anémie.

Il nous semble que cette observation apporte une contribution très importante à la question étiologique de la leucémie aiguë ; il semble bien que ce syndrome qui a toutes les allures d'une maladie infectieuse puisse résulter de causes diverses et notamment toxiques.

Nous voyons l'action toute particulière de la benzine, qui ne semble pas avoir été remarquée jusqu'ici ; tous les auteurs signalent que ce corps diminue les globules blancs ; notre malade a montré une augmentation des globules blancs, fait exceptionnel dont on n'a pas retrouvé d'autres exemples dans la littérature. Ce fait nous a conduit à des recherches expérimentales sur l'action de la benzine. En outre, on conçoit l'intérêt qu'il y a au point de vue hygiénique à connaître ces faits là.

Dans notre court exposé, nous rappellerons les propriétés physiques et chimiques de la benzine ; nous nous étendrons un peu plus longuement sur son action physiologique, son pouvoir toxique ; nous indiquerons les différents usages pour lesquels elle est employée ;

nous montrerons son action générale sur le sang, tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique, à ce propos nous signalerons l'observation recueillie dans le service du Professeur PIC. Nous terminerons cette étude par un exposé des recherches expérimentales faites par nous-même.

DONNÉES CHIMIQUES :
BENZÈNE, BENZINE ET BENZOL
DONNÉES EXPÉRIMENTALES

D'après KOHN-ABREST, la seule distinction à établir entre ces trois noms est une différence de pureté. Le benzène, qui est le carbure $C^6 H^6$, est un liquide incolore, fortement réfringent, très mobile, et d'une odeur forte et aromatique, presque insoluble dans l'alcool et dans l'éther; il bout à $80^{\circ}5$; ses vapeurs s'enflamment facilement et brûlent avec une flamme fuligineuse. Le benzène dissout le soufre, le phosphore, les graisses, le caoutchouc, la cire, les résines.

Ce corps fut découvert par FARADAY, en 1825, dans les produits de distillation de la houille. MITSCHERLICH l'a obtenu en distillant du benzoate de calcium avec de la chaux; c'était la préparation d'autrefois pour l'usage médical. BERTHELOT en a réalisé la synthèse en chauffant de l'acétylène dans une cloche courbe. Aujourd'hui on le retire par distillations fractionnées, des huiles de goudron de houille qui se forment dans la fabrication du gaz d'éclairage.

D'après la nomenclature internationale de 1892, le benzène répond à un corps chimiquement défini, de den-

sité 0,884 à 15° et se solidifiant à + 6° en pyramides orthorhombiques ; mais, dans l'industrie, il englobe des produits très différents parfois les uns des autres : ce sont des mélanges complexes d'hydrocarbures, soit de la série acyclique, soit de la série aromatique.

On donne le nom de benzine de pétrole aux premiers, parce qu'on les obtient en rectifiant les pétroles bruts ou naphtes.

Aux corps de la série aromatique on réserve le nom de benzols ; ce sont ceux-ci qui sont extraits des goudrons de houille. Le benzol est du benzène brut, non rectifié. Le benzol contient aussi, mais en moins grande quantité d'autres hydrocarbures (naphtaline, phénols, crésol, aniline) ; rectifié par une nouvelle distillation, il perd entre autres la majeure partie de sa naphtaline ; rectifié et lavé il perd en outre de ses phénols : tel est le benzol pour teinturier dégraisseur couramment employé ; il contient presque toujours du tiophène.

Dans la question toxicologique de l'inhalation des vapeurs benzéniques, la distinction entre benzène, benzine et benzol serait à retenir s'il s'agissait de doses massives. Mais elle n'a guère de valeur « lorsqu'il s'agit d'atmosphères faiblement ou même moyennement chargées de benzine. Dans ces cas, l'expérience a montré que l'influence des impuretés des benzines n'apparaît que comme un facteur de second ordre. Aussi, considérons-nous comme toxicité de la benzine, celle du composé C^6H^6 pur, sans nous préoccuper de l'influence des impuretés habituelles des benzols. » (KOHN-ABREST.)

Benzine, benzène et benzol présentent donc les plus

étroites analogies chimiques et toxicologiques ; ils sont d'ailleurs constamment confondus par les auteurs. Il s'agit toujours d'intoxication par le benzène et c'est à tort que les cliniciens formulent depuis SELLING sous le nom de benzol, le produit avec lequel ils prétendent traiter les leucémiques ; le pharmacien délivre du benzène et il aurait tort de faire autrement.

POUVOIR ANTISEPTIQUE. — Le benzène ne diminue que fort peu l'action des ferments solubles, tandis qu'il supprime l'action des ferments figurés. (BOUCHARD.)

Il empêche les micro-organismes de se développer dans les milieux fermentescibles avec lesquels il se trouve en contact, mais il ne détruit pas ces germes qui retrouvent toute leur vitalité quand il est évaporé.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — a) *Action locale* : le contact du benzène sur la peau donne lieu à une sensation de brûlure et peut même provoquer de l'érythème ; ce liquide, introduit dans les voies digestives, occasionne chez l'homme une sensation de brûlure au creux épigastrique. Chez les animaux, il excite simplement la muqueuse buccale et provoque la salivation. Chez le cheval, il est, d'après REY, astringent et détermine une constipation opiniâtre. Injecté sous la peau, on observe des accidents locaux plus ou moins graves et, dit CHASSEVANT, des abcès.

b) *Action générale* : les premières recherches relatives à l'action du benzène sont dûes à SIMPSON, d'Edimbourg, qui, en 1848, préconisait son emploi pour produire l'anesthésie. Ce corps fut vite rayé de la liste des anesthésiques, l'insensibilité étant obtenue difficilement et divers phénomènes se reproduisant au cours

de l'inhalation : bruissements dans la tête, tremblements convulsifs, dyspnée, si la dose est trop élevée, on peut observer de la dilatation de la pupille, de l'irrégularité de la respiration, du trismus, de la froideur des extrémités, de la paraplégie, de la distension de l'abdomen et enfin la mort ; en outre, quand son action réussissait une céphalalgie constrictive se produisait à la suite de son usage.

C'est en 1879 que BENECH, physiologiste français, entreprend une série de recherches expérimentales pour montrer la notion de toxicité de ce corps. Sur des animaux, il réalise des intoxications aiguës, soit par inhalations, soit par injections intraveineuses et observe les phénomènes suivants : l'animal présente tout d'abord des convulsions cloniques, des tremblements musculaires généralisés, suivis bientôt d'une abolition rapide des mouvements volontaires, et des troubles de la station. Puis, si la dose est mortelle, survient une phase de résolution musculaire complète avec hypothermie et hypotension, se terminant par la mort de l'animal. A l'autopsie, l'animal présente des congestions viscérales intenses. L'auteur conclut de ses expériences que le benzène est toxique, que c'est un vasodilatateur, un convulsivant ; qu'il agit sur le centre vaso-moteur et sur le Krampfcentrum, à l'exclusion des autres points du myélencéphale et que les convulsions ont besoin pour se produire d'une excitation périphérique. BENECH ajoute que le benzène n'est pas anesthésique.

CHASSEVANT, en 1896, reprend ces expériences. Lui aussi, constate les troubles du système nerveux cen-

tral et périphérique, mais il étudie principalement l'action vaso-dilatatrice du benzène, montrant ainsi le danger qu'il y a pour les cardiaques et les artério-scléreux à travailler dans une atmosphère chargée de benzène.

En 1907, LANGLOIS et DESBOUIS observent son action sur le sang. Chez des animaux soumis à l'action des vapeurs de benzol, ces expérimentateurs constatent une hyperglobulie rouge intense, passagère, dûe véritablement à la formation de nouveaux éléments. Ils montrent donc que le benzol est un agent hématopoïétique.

La même année, PAJAUD, par des intoxications lentes et chroniques, fait les constatations suivantes : anémie, diminution du taux de l'hémoglobine, polynucléose, apparition de normoblastes dans le sang.

En 1911, SELLING, inspiré par les observations cliniques de BARKER, fait à des lapins des injections sous-cutanées de benzol (mêlé à une quantité égale d'huile d'olive), à la dose de 1 cc. par kilo et constate une action tonique considérable sur la leucopoïèse. Il obtient les résultats suivants :

1° Leucopénie très marquée et progressive, atteignant une moyenne de 50 % au bout de trois jours, et de 75 % le quatrième jour, totale dans les heures précédant la mort ;

2° Variations dans la formule leucocytaire montrant que la réduction des polynucléaires est beaucoup plus considérable que celles des mononucléaires. Dans un cas, le nombre des polynucléaires tombe de 46 % à 1 %, et celui des lymphocytes passe de 52 à 99 %.

3° Réduction du nombre des hématies de 12 % en moyenne ;

4° Altérations profondes des organes hématopoïétiques, consistant en lésions dégénératives pouvant aller jusqu'à l'aplasie complète, avec tendance à la régénération spontanée, si l'agent perturbateur cesse d'agir.

PAPPENHEIM observe que si l'on emploie d'assez faibles doses de benzol, il se produit une leucocytose primaire. Avec des doses plus faibles, la leucocytose n'est plus suivie de leucopénie et PAPPENHEIM conclut que le benzol donné à faible dose excite la leucopoïèse, et à fortes doses entraîne l'aplasie.

MASATOSHI TAHARA injectant tous les jours à des lapins 0 cc. 75 de benzine pure par kilo, constate une diminution du nombre des globules rouges, un accroissement du nombre des leucocytes, puis une diminution progressive du nombre de ceux-ci.

HULTGREN, expérimentant également par la voie sous-cutanée, constate qu'à faible dose, le benzol exerce une forte excitation dans la moelle osseuse et déterminait la production de thrombocytes et de leucocytes à noyau polymorphe ; mais à des doses plus fortes, il y avait action déprimante sur la moelle osseuse.

De toutes ces recherches, il semble ressortir que l'influence de l'intoxication benzénique expérimentale sur la leucopoïèse est subordonnée à la dose du poison. Diminution considérable et rapide des globules blancs si la dose est forte, leucocytose primaire et leucopénie secondaire si la dose est moyenne ; leucocytose seule si la dose est faible.

D'une façon générale, les auteurs tels que SELLING, qui ont démontré expérimentalement l'action toxique du benzol sur la leucopoïèse, ont administré à leurs

animaux, *des doses qui paraissent considérables*; cette action leucotoxique a été, on le sait, appliquée au traitement des leucémies chroniques. Mais il faut bien considérer que des doses faibles amènent des résultats tout opposés, et celà, non seulement pour les globules blancs mais encore pour les globules rouges; on a constaté, en effet, que le benzol qui, à fortes doses, tend à détruire les hématies, à doses faibles excite leur formation. (SELLING, LANGLOIS et DESBOUIS.)

La thérapeutique offre, d'ailleurs, de nombreux exemples de toxiques ou d'agents physiques dont l'action varie du tout au tout selon la quantité. C'est là une notion qu'il ne faut pas perdre de vue si l'on veut interpréter les constatations hématologiques en apparence contradictoires de certains expérimentateurs. Egalement cette notion de l'importance capitale de la dose nous servira à interpréter l'origine benzénique de la leucémie aiguë chez notre malade, resté soumis pendant des années à l'inhalation de vapeurs de benzine.

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

USAGES INDUSTRIELS

La variabilité d'action selon la dose, que nous avons indiquée plus haut, nous la retrouvons dans le domaine thérapeutique. On sait que pour avoir une action leucolytique dans le traitement des leucémies, le benzol doit être employé à doses élevées : de 0 gr. 50 à 4 gr. et même plus par jour « car les faibles doses paraissent au contraire, exciter la leucopoïèse. » (MANQUAT.)

LECONTE admet que les doses faibles excitent la leucopoïèse, d'où une augmentation du nombre des globules blancs que l'on constate au début de presque toutes les observations; les doses fortes, au contraire, amènent avec la paralysie de la leucopoïèse, le résultat thérapeutique cherché dans les leucémies.

Il n'est pas prouvé que, sous l'action du benzol, la formule leucocytaire puisse redevenir absolument normale. L'action du benzol se continue après la suppression du médicament. La rate et les ganglions diminuent de volume. Malheureusement pour le thérapeute, cet effet n'est pas constant.

Le benzol a été prescrit aussi dans la lymphadémie aleucémique à titre de gangliolytique.

Il a aussi été préconisé dans la trichinose ; mais il n'agit que sur les trichines qui sont encore dans l'intestin.

Il pourrait être employé à l'extérieur contre la gale. C'est à peu près le seul remède contre le développement dans les narines et dans les oreilles des larves de la *Lucilia hominivora* (myasis).

L'emploi en thérapeutique est minime si on le compare à celui qui en est fait dans l'industrie. Personne n'ignore l'usage commun que l'on en fait aujourd'hui. Son emploi est considérable dans les manufactures de caoutchouc, les ateliers de dégraissage où les teinturiers dégraisseurs en particulier, passent des heures entières chaque jour près des cuves dans lesquelles les étoffes à dégraisser barbotent dans le benzol, soit pour la fabrication des pneumatiques, soit pour celles des étoffes caoutchoutées ; or, ce sont là deux industries qui sont manifestement en extension croissante. On l'utilise encore dans la fabrication de certains vernis et enduits imperméables, des matières colorantes d'aniline, de produits aromatiques synthétiques et d'explosifs dont la benzine constitue la matière première essentielle.

Ces différents produits industriels, quelque grande que soit leur diversité de composition et d'origine, paraissent agir d'une façon identique sur l'organisme.

DONNÉES CLINIQUES SUR L'INTOXICATION BENZÉNIQUE

Que l'on ait affaire à la benzine ou au benzol, les troubles principaux de l'intoxication benzénique se retrouvent dans les deux cas. ETTINGER, DELARUE, SELLING, se sont rendus compte de cette similitude d'action. De même LEHMANN a constaté que les troubles nerveux occasionnés par la benzine de pétrole sont exactement de même nature que ceux produits par le benzol, BALTHAZARD prétend que les symptômes provoqués par l'inhalation de pétrole sont analogues à ceux de l'intoxication par le benzène.

Nous ne citerons que les observations les plus typiques de l'intoxication benzénique; on verra que les effets sont les mêmes, qu'il s'agisse de benzine ou de benzol.

Les accidents causés par la benzine et le benzol ont été signalés depuis longtemps dans les ateliers mal ventilés où l'on fabrique ces produits et dans ceux où on les utilise pour le dégraissage ou pour la dissolution du caoutchouc. Chez ces ouvriers, la benzine pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires, accessoirement aussi à la faveur des excoriations existant sur les mains

qui sont directement en contact avec le liquide chez ceux qui sont obligés de manipuler les gants et autres objets d'habillement dans des bacs remplis de benzine.

Les principaux signes de l'intoxication par le benzène, intoxication se terminant en général par la mort, sont des signes d'anémie grave et de purpura hémorragique.

En 1897, au CONGRÈS DE MOSCOU, SANTESSON rapportait neuf cas d'empoisonnement professionnel chronique dont quatre mortels, chez des femmes qui, dans une fabrique de roues de caoutchouc pour vélocipèdes, travaillaient journellement pendant douze heures, en employant une solution de caoutchouc dans la benzine. Les symptômes de l'empoisonnement consistaient en vomissements, céphalalgie, vertiges, abattement, anémie, mais avant tout se caractérisant par des hémorragies du côté de la peau, quelquefois des gencives, de l'estomac et des organes génitaux. La marche de la maladie était subaiguë, l'évolution durait plusieurs semaines. La fabrique était mal ventilée et dans les ateliers où les ouvriers restaient très longtemps, on sentait une forte odeur de benzine.

A la même époque, LE NOIR et CLAUDE, rapportaient le cas d'un ouvrier intoxiqué par des vapeurs de benzine et qui présentait un purpura hémorragique et de l'anémie aiguë; le malade succomba et on constata une très grande abondance de leucocytes remplissant les capillaires intertrabéculaires hépatiques; ces leucocytes paraissaient plus abondants que les globules rouges; l'examen soigneux du sang ne fut pas fait et

on constata sans numération que les globules blancs étaient également dans le sang plus nombreux que les globules rouges.

En 1910, au JOHN HOPKINS HOSPITAL (à Baltimore), dans le service du Docteur BARKER, on observait chez des jeunes filles de 14 ans, une série de purpuras hémorragiques graves qui s'accompagnaient d'altérations sanguines complexes, anémie marquée (hématies, 1.150.000 et 640.000 dans un autre cas, avec un taux d'hémoglobine restreint, 15 et 8 %), leucopénie très nette (1.280 et 560, chiffres qui tombèrent à 480 et 140). Rapide et fatale fut l'évolution. Les anamnestiques révélèrent une intoxication professionnelle par le benzène. Ces jeunes filles travaillaient dans une fabrique de boîtes pour conserves, dans une salle où le benzène était employé comme solvant et où l'air était imprégné de vapeurs benzéniques.

En 1914, JULIEN et BONN signalaient le cas d'un ouvrier qui travaillait depuis deux mois dans une usine où il était chargé d'étendre sur des toiles une dissolution de caoutchouc dans la benzine. Il présentait des symptômes d'anémie, des hémorragies buccales, de la gingivite. Sur les membres inférieurs, épanchements sanguins étendus et pétéchies violacées de la dimension d'une tête d'épingle. La mort survint en quelques jours.

SOCQUET, KLING et KOHN-ABREST ont décrit des cas d'intoxication mortelle où l'on notait les signes suivants : pâleur, anémie, troubles gastro-intestinaux, ictère, fièvre, taches purpuriques, décoloration des organes, suffusions et plaques sanguines. La mort se

produisait non pas immédiatement, mais après une longue maladie durant plusieurs semaines.

DELARUE, dans sa thèse, rendait compte de ce qu'il a observé chez plusieurs ouvrières : décoloration des téguments et des muqueuses, perte des forces, anorexie, dyspnée d'effort, palpitations, dysménorrhée, souffles extra-cardiaques et souffles à l'auscultation des vaisseaux du cou.

En 1922, FLANDIN et ROBERTI rapportaient l'observation d'une femme morte de purpura hémorragique aigu avec fièvre élevée, anémie intense, leucopénie et disparition presque complète des polynucléaires. Ce fait était le quatrième cas d'intoxication se produisant dans un atelier où se dégageait en permanence des vapeurs de benzine.

Dans une usine de Saint-Etienne, CHAMBOVET trouva chez six femmes, un syndrome caractérisé par une anémie interne, avec hémorragie utérine et aspect scorbutique des gencives ; chez aucune, d'ailleurs, il ne signale de taches purpuriques de la peau. La numération globulaire a été pratiquée chez deux ouvrières et n'a montré qu'une légère diminution du nombre des hématies dans un cas, sans leucopénie.

Dans les observations publiées par CETTINGER d'une part, et par FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL d'autre part, on retrouve l'anémie grave avec purpura et leucopénie.

En 1924, CRÉMIEU publie un autre cas d'intoxication. Il concernait un *sujet qui travaillait dans le même atelier et dans les mêmes conditions que le malade qui nous a fourni notre sujet de thèse* ; d'autre par, l'histoire

clinique qui est celle d'une anémie aiguë avec purpura, présente de sérieuses analogies avec le tableau de leucémie aiguë de notre malade.

Enfin, le dernier cas signalé semble être celui que MM. LAIGNEL-LAVASTINE, R. LÉVY et H. DESOILLE ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en juillet 1928. Il s'agissait d'un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique.

Ainsi, toutes les observations se ressemblent; il s'agit de sujets soumis à une intoxication professionnelle par la benzine ou le benzol; au bout d'un délai plus ou moins long, ils présentent un syndrome d'anémie aiguë et de purpura accompagné de leucopénie avec évolution souvent mortelle. FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL distinguent deux formes d'anémie benzénique : l'une légère caractérisée par un syndrome anémique avec aspect scorbutique; l'autre grave avec syndrome anémique sévère et purpura hémorragique.

Fait singulier, presque toutes les observations font mention des gingivorragies avec état scorbutique des gencives. Or, *nous savons que cette stomatite pseudo-scorbutique est très fréquente au cours des leucémies aiguës*, et nous verrons qu'elle était au premier plan du tableau clinique de notre malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Publiée par Le Noir et Claude : Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1897.)

Le nommé M..., âgé de 27 ans, teinturier, entrant le 2 septembre à la Charité, dans le service du Professeur Bouchard. De constitution assez forte cet homme se plaignait d'un affaiblissement général depuis plusieurs jours. Les téguments sont un peu pâles, les muqueuses sont anémiées, et le malade accuse surtout une douleur siégeant dans la région du flanc et de l'hypocondre droit.

A un premier examen, on constate du côté droit du thorax une matité remontant jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate, complète, avec abolition des vibrations thoraciques. La respiration à peine perceptible dans le tiers moyen du poumon était nulle dans le tiers inférieur. La voix et la toux étaient également obscures. Pas de pectoriloquie, pas d'égophonie. Au sommet droit, la respiration est assez forte, on note quelques frottements et des râles sur la ligne axillaire. En avant, la sonorité est normale et la respiration ne paraît pas modifiée. Une ponction exploratrice faite en pleine zone de matité ne fournit aucun liquide. Le poumon gauche était indemne,

Le foie débordait de trois travers de doigt sur la ligne médiane et de deux sur la ligne mamelonnaire. Le cœur était normal. L'abdomen n'offrait rien de particulier. Dans le triangle sus-claviculaire du côté droit on constatait de petits ganglions durs, roulant sous le doigt.

Les urines de quantité normale, ne contenaient ni sucre, ni albumine. L'appétit était médiocre; la digestion normale. Le malade ne toussait pas, l'expectoration était nulle, la respiration n'était pas embarrassée. La température de 38°4 le matin, s'élevait à 39°6 le soir.

On pensa à une forme de splénopneumonie, peut-être de nature tuberculeuse.

Les jours suivants, la température se maintint constamment entre 39° et 38°. Les téguments pâlirent de plus en plus, les muqueuses se décolorèrent, et un suintement sanguinolent persistant apparut au niveau de la gencive à l'endroit où une dent avait été arrachée quelques temps auparavant. L'haleine devint fétide, l'appétit diminua, les digestions étaient mauvaises. Les signes stéthoscopiques étaient à peu près semblables.

Les symptômes d'anémie aiguë allant toujours croissant, des épistaxis ayant apparu, nous pensâmes avoir affaire à un cas d'intoxication indéterminée et le malade fut interrogé sur ses antécédents avec un soin tout spécial.

Rien à noter dans son hérédité. Il avait perdu ses parents étant encore jeune; le père, d'une bonne santé, quoique toussant, avait succombé à une attaque d'apoplexie; la mère était morte d'accident; deux frères existaient encore en bonne santé. Le malade ne se souvient pas d'avoir fait aucune maladie importante dans son enfance. Depuis l'âge de dix-huit ans, il est ouvrier teinturier. Il a parcouru, en occupant diverses places, la plupart des grandes villes de France. Son travail étant bien rémunéré, il n'a jamais souffert de privations. Il se défend de tout excès alcoolique et n'a jamais eu la syphilis.

Dans son métier il manipulait des couleurs, particulièrement l'acide azotique, l'acide sulfurique, l'acide chlorhy-

drique et l'acide picrique, ainsi que du chlore sous diverses formes. Il affirme qu'il prenait des précautions hygiéniques, qu'il se lavait soigneusement les mains avant d'aller manger, et qu'il changeait de vêtements après son travail accompli.

Il déclare qu'il ne voit pas dans son métier de manœuvres malsaines, et qu'il ne connaît pas de maladies communes aux ouvriers de sa profession. Toutefois, en poursuivant notre enquête, nous apprenons que dans tous les ateliers où il a passé, il a toujours été incommodé par le benzinage. Il paraît qu'une fois par semaine, dans les ateliers de teinture, les ouvriers sont occupés uniquement à des manipulations dans lesquelles la benzine entre pour une large part. La pièce est remplie de vapeurs benzinées et les ouvriers, rapidement incommodés, doivent aller respirer l'air au dehors de temps en temps. Notre malade assure que, chaque jour de benzinage, il éprouvait des maux de tête violents; au bout de quelques heures de travail il devait sortir, car il se sentait étourdi, grisé, comme s'il avait bu, et le reste de la journée il ne pouvait plus manger. Ces troubles étaient disparus le lendemain. Souvent, il avait eu dans la nuit des saignements de nez.

Il y a quatre mois, travaillant alors à Vendôme, il dût quitter son emploi, car il était fatigué, et à cette époque, il eût sur les membres inférieurs et sur les bras des taches assez étendues, jaune bleuâtre, semblables à des traces de coups. En quelques endroits la peau entamée laissa suinter du sang. Il semble donc qu'il y ait eu déjà à cette époque, chez notre malade, des ecchymoses purpuriques. Quoiqu'il en soit, remis de cette affection passagère, il reprit son travail à Melun. Au bout de deux mois, il alla se faire arracher une dent dont il souffrait. A la suite de l'extraction de la dent, il eut une hémorragie, puis un suintement sanguinolent qui dura plus de huit jours. C'est à cette époque qu'il commença à se sentir souffrant. L'appétit disparut, il eût des vomissements, des maux de

tête; enfin, souffrant du côté droit, il se décide à entrer à l'Hôpital, après s'être fait soigner chez lui pendant quelque temps.

Le 18 *septembre*, l'état était toujours le même. La faiblesse augmentait plutôt. Les téguments et les muqueuses étaient très décolorés. L'appétit était médiocre, les gardes robes étaient normales.

Le poulmon droit était le siège d'une matité persistante, la respiration avait complètement disparu dans toute la moitié inférieure du poulmon et se percevait dans la région sous-épineuse. Vibrations vocales abolies. Pas de pectoriloquie ; pas d'égophonie. En avant, la sonorité est normale et la respiration un peu exagérée. Au sommet droit, sonorité et respiration normale. Ponction exploratrice sans résultat.

A gauche, quelques râles aux bases. Respiration normale. Rien au cœur. Souffle avec renforcement dans les vaisseaux du cou. Abdomen normal. Haleine mauvaise, suintement sanguin gingival persistant. Très grande faiblesse. Urines normales. La température reste constamment à 38°, 38°5.

28 *septembre* : Etat semblable. Faiblesse. Anémie aiguë. Pas de gêne respiratoire, mais même état du poulmon droit. Suintement sanguin gingival plus abondant. Pétéchies sur les lèvres avec soulèvement de la muqueuse. Taches purpuriques disséminées sur les membres et la face. Pas d'amaigrissement notable. Un peu d'appétit. Pas de dyspnée. Pas d'expectoration. De temps en temps, poussée fébrile à 39°, 39°2. Rate un peu abaissée. Foie débordant de plus de quatre travers de doigt; douloureux.

30 *septembre* : Décoloration des téguments et des muqueuses de plus en plus prononcée. Pétéchies plus abondantes. On en voit sur les parties latérales du cou, sur les paupières, sur le front, sur le sternum, quelques-unes sur les avant-bras. Pas de taches purpuriques sur les membres inférieurs. L'hémorragie gingivale a été arrêtée par la gélatine à 20 %. Mais, la nuit dernière, épistaxis abon-

dante. Grande faiblesse. Respiration prolongée. Température oscillant toujours entre 38° le matin et 38°5 ou 39° le soir.

Poumon droit : Matité complète dans les deux tiers inférieurs en arrière. Submatité dans le tiers supérieur. La respiration est absolument voilée dans les deux-tiers inférieurs, légèrement perçue en haut. En avant, la sonorité est un peu diminuée, respiration supplémentaire. Les phénomènes d'auscultation se modifient assez rapidement dans les environs de la ligne axillaire. Vibrations thoraciques abolies. Pas de résonnance de la voix, pas de pectoriloquie.

Poumon gauche : Sonorité normale, respiration exagérée.

Cœur : Le deuxième bruit est atténué et tend à disparaître à la pointe; on le perçoit à la base. Le premier bruit est un peu mou, prolongé. Pas de souffle. Pas de frottement. Zone de matité précordiale à peu près normale. Souffle avec renforcement dans les vaisseaux du cou, surtout à droite. Paquet de ganglions dans le triangle sus-claviculaire.

Le foie est augmenté notablement depuis quelque temps. Matité sur la ligne mamelonnaire, 22 centimètres, sur la ligne médiane, 18 centimètres. Le rebord est difficilement perceptible au doigt. Le foie paraît mou et étalé, lisse. La percussion est douloureuse à ce niveau, et les muscles de la paroi se contractent énergiquement. Le foie s'étend jusqu'à l'hypocondre gauche, où la ligne de matité se confond avec celle de la rate. Celle-ci n'est pas augmentée de volume, mais paraît seulement abaissée. L'abdomen est souple, non distendu, d'apparence absolument normale. Les membres inférieurs ne présentent ni œdème, ni coloration spéciale. Les réflexes cutanés et tendineux sont normaux, mais le malade ne peut se lever, ni marcher à cause de la grande faiblesse qu'il ressent. L'appétit est médiocre. La digestion est normale, les selles sont régulières, sans caractère spécial. Les urines sont d'une coloration rouge brun, de quantité normale, un litre et demi et plus, sans dépôt, claires.

Urée, 16,65 par litre.

Azote total, 8,05.

P² O⁵, 2,50 par litre.

Pas de pigments biliaires. Urobiline en petite quantité. Pas d'albumine, pas de sucre.

Les crachats sont rares, sans caractère particulier. Le malade n'accuse aucun phénomène subjectif bien déterminé, mais se plaint de lassitude et de faiblesse.

Tension artérielle, 11-5. Le pouls est petit, fréquent. Obscurité des bruits du cœur.

1^{er} octobre : Nouvelle épistaxis légère, arrêtée par la gélatine. Etat général semblable. Teinte des téguments un peu plus jaune. Haleine et bouche extrêmement fétides.

3 octobre : Nouvelle épistaxis. Décoloration intense, faiblesse. Température à 38°, 39°.

4 octobre : Température hier soir à 40°, 39° ce matin.

Faiblesse très grande, anémie considérable. Les urines sont toujours abondantes, deux litres et plus. Il boit beaucoup de tisane. Pas d'albumine, ni de pigments biliaires. Etat du poumon droit semblable.

Dans l'après-midi, le malade paraît très excité, agité, en proie à une sorte de subdélire. Il mange le soir à cinq heures beaucoup plus que de coutume. La veille, la température était montée à 40°; aujourd'hui elle est de 38°6 le matin, 38°8 le soir. Le pouls est petit, mou, le cœur faible.

Dans la nuit, faiblesse très grande, état comateux vers cinq heures du matin et mort brusque à six heures le 5 octobre.

L'autopsie révèle un épanchement hémorragique de la plèvre, des infarctus myocardiques et sous-endocardiques, des ecchymoses de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin ; et enfin deux foyers hémorragiques dans la couche optique et la région bulbo-protubérantielle. La rate est assez grosse, pèse 275 grammes, sa coloration

est rouge violacée, sa consistance est assez ferme.

L'examen histologique du foie montre la très grande abondance de leucocytes qui remplissent les capillaires intertrabéculaires. Ces leucocytes, ordinairement mononucléaires, parfois polynucléaires et très volumineux, paraissent en plus grande abondance sur les globules rouges.

L'examen soigneux du sang n'a pas été fait. Il a été constaté, sans numération que les globules blancs paraissent plus abondants, et certains globules rouges étaient anormalement développés et de forme irrégulière.

OBSERVATION II

JULIEN et BONN. — *Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine (Bull. Soc. Méd. lég. de France, 1914.)*

Le sieur B..., ouvrier, depuis deux mois, dans une usine, était chargé d'étendre sur une des toiles d'amiante, de coton ou autres, glissant dans des rouleaux, une dissolution de caoutchouc dans de la benzine.

Il se présente, le 11 novembre 1923, chez le docteur, avec gingivite au liseré grisâtre, des hémorragies buccales et de l'anémie.

Le 14 novembre les symptômes s'aggravent, la faiblesse est très grande, le malade cesse son travail; le 16, pas d'amélioration; le 17 le malade s'alite.

On constate sur les membres inférieurs des pétéchies violacées, des épanchements sanguins étendus, la fétidité de l'haleine est très marquée, la température se maintient à la normale. Le teint est cireux.

A partir du 21 au 25, délire. Le 25 novembre, la température accuse 38° et persiste jusqu'au 6 décembre.

Malgré une alimentation tonique, le malade s'affaiblit progressivement et meurt le 6 décembre.

Lésions spéciales trouvées à l'autopsie, décoloration curieuse des organes et, par endroit, des suffusions sanguines.

OBSERVATION III (Observation de SOCQUET)

Les demoiselle Ch... (Rosalie et Marthe), étaient employées dans une fabrique de ballons d'observation, et utilisaient pour leur travail une dissolution de caoutchouc dans la benzine cristallisable. Elles sont mortes à huit jours d'intervalle, après avoir présenté pendant cinq jours des hémorragies tenaces et à répétition du nez, des genives, de l'utérus, avec apparitions de taches ecchymotiques sur tout le corps.

La mort fut tellement rapide, qu'elle donna lieu à une instruction judiciaire, en vue de rechercher si ces décès n'avaient point été causés par les conditions de travail auxquelles les demoiselles Ch... étaient soumises dans les ateliers Juckmès (août 1918).

Le Docteur Socquet fut commis comme médecin légiste et les conclusions de son rapport furent les suivantes : les deux cadavres sont exsangues, aucune lésion viscérale ne permet d'expliquer les causes de la mort; toutefois, sur les viscères se trouvent des taches de suffusion sanguine, et des taches de purpura sont disséminées sur le corps des demoiselles M... et R... Ch...

M. Kohn-Abret, directeur du laboratoire de toxicologie, fut également commis comme expert, en vue d'analyser les viscères. Voici les conclusions de son rapport :

Bien que les recherches de la benzine aient conduit à des résultats complètement négatifs, il n'en résulte nullement que les demoiselles C... n'aient pas succombé à une intoxication par des émanations de benzine. On sait en

effet, que ce composé est éliminé en partie par le poumon et qu'une autre partie est transformée dans l'organisme au point de ne plus pouvoir être identifiée. C'est ainsi qu'il se forme avec la benzine des dérivés sulfo-conjugués, et même des produits d'oxydation. On doit donc s'attendre, même au cas où l'intoxication par les vapeurs de benzine est manifeste, à ne pas en retrouver dans les viscères. Il est des cas d'intoxication avec mort survenue brusquement dans l'atmosphère toxique pour lesquels l'analyse des viscères n'a permis de déceler que de faibles quantités de benzine, entièrement localisées dans les poumons. Dans d'autres cas analogues, les résultats de l'analyse étaient même complètement négatifs.

Les demoiselles C... ne sont pas mortes brusquement à l'atelier, mais après une maladie. Nous ne retiendrons, ici, que la possibilité pour elles d'avoir éliminé ou transformé la benzine soit au cours de leur maladie, soit même avant que celle-ci se soit manifestée.

Enfin, les experts commis en vue d'éclairer la justice, se livrèrent à une enquête établissant que toutes les ouvrières de l'usine ont présenté des troubles fonctionnels caractérisés par des céphalées, des vertiges, des symptômes d'ivresse, de l'inappétence, des nausées, de l'amaigrissement.

L'examen du sang, pratiqué à Lariboisière, sur un certain nombre d'entre elles, aurait permis de constater une légère polynucléose et une diminution notable des hémato-blastes.

OBSERVATION IV

FAURE-BEAULIEU et LEVY-BRUHL : *Intoxication benzolique professionnelle*. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 nov. 1922).

Mme Cl... (Simone), âgée de 40 ans, entre le 12 avril 1922, à l'Hôpital de la Pitié.

A. H. : Père mort de congestion pulmonaire. Mère bien portante.

A. C. : Frères et sœurs en bonne santé (8 vivants sur 12).

A. P. : Dans l'enfance, coqueluche et rougeole. Réglée à 13 ans et très régulièrement. A eu un enfant à 23 ans, une fausse couche à 25 ans. Mari et enfants bien portants.

Elle travaille depuis douze ans dans une fabrique de vêtements imperméables où l'on emploie constamment de la benzine. Elle n'est tombée malade que depuis trois ans. A cette époque ont apparû, en même temps que des malaises (nausées, tendance à la syncope), des métrorragies, pertes rouges survenant 2 fois par mois et durant 9 à 10 jours, assez abondantes, avec caillots. Pas de douleurs locales, pas de pertes blanches.

Depuis un mois la malade s'affaiblit sensiblement; le moindre effort lui est pénible et provoque de la dyspnée et des palpitations avec étourdissements, sensation d'avoir la tête lourde et bourdonnements d'oreille; depuis trois semaines, la malade tousse un peu, toux sèche, survenant surtout la nuit; pas d'expectoration.

Il y a 10 jours, en se couchant, la malade s'aperçoit que ses chevilles sont enflées; elle vient consulter à l'Hôpital de la Pitié, on lui prescrit le repos et un peu de suralimentation; elle cesse de travailler et l'enflure des jambes disparaît. En même temps, dans ces derniers jours la malade s'est alimentée davantage; les repas, plus copieux sont très bien supportés; aucun trouble digestif, pas de constipation ni de diarrhée. Pourtant la malade se trouve encore bien fatiguée et se décide à entrer à l'Hôpital.

A l'examen (18 avril), la malade est une femme de taille moyenne, un peu amaigrie, paraissant déprimée, mais surtout très anémiée; son teint est couleur vieille cire, les muqueuses sont décolorées, lèvres, gencives et conjonctives, sont très pâles, mais sans teinte subictérique. La langue est un peu saburrale. Pas d'œdème des jambes. Le cœur est rapide, mais régulier; le premier bruit est un peu pro-

longé, pas de souffle. Bruits normaux au foyer aortique T. A. = 13.8 au Vaquez-Laubry. On trouve à l'auscultation des vaisseaux du cou un thrill très net.

Rien d'anormal à l'appareil respiratoire, non plus qu'à l'appareil digestif où le foie et la rate sont normaux.

Du point de vue nerveux on relève seulement une trépidation épileptoïde nette des deux côtés, durable surtout à droite. Pas de clonus de la rotule.

Ni sucre, ni albumine.

22 avril : La malade a ses règles, à une époque normale, mais particulièrement abondantes, avec de gros caillots noirâtres et accompagnées de douleur dans le bas-ventre. Elle n'a pas pu dormir, se sent mal à la tête et a une tendance au vertige et des bourdonnements d'oreille incessants. Elle a également une sensation de doigt mort.

On prescrit du chlorure de calcium en potion et du protoxalate de fer.

26 avril : Les règles ont duré quatre jours et ont été assez abondantes. La malade a en outre saigné du nez, petites épistaxis répétées, mais peu abondantes.

27 avril : Apparition sur tout le corps, surtout au niveau des cuisses, des flancs et des plis du coude, de petites taches purpuriques disséminées.

2 mai : Toucher vaginal : on trouve le col utérin plaqué en avant, long, dur, de consistance normale. En arrière, dans le Douglas, sensibilité marquée. Cul de sac droit normal, cul de sac gauche douloureux.

11 mai : Souffle systolique à l'orifice pulmonaire. Souffle anémique et thrill très net aux jugulaires.

13 mai : La malade se plaint de palpitations, de battements artériels violents au niveau des carotides; quelques douleurs dans la région précordiale, bourdonnements d'oreille. Les muqueuses sont toujours très décolorées, le poulx bat à 108.

La malade est envoyée en consultation au point de vue gynécologique. On trouve l'utérus en rétroversion légère, mais absolument aucune lésion des organes génitaux pou-

vant expliquer les métrorragies. Pas de néoplasme, pas de fibrome, pas de métrite.

20 mai : Légère amélioration, mais la malade se trouve lasse du séjour à l'Hôpital et mécontente de l'alimentation. Elle quitte l'Hôpital le 27, encore très faible.

Elle se repose et s'améliore, et est revue fin septembre en bon état.

Examen de laboratoire : examen du sang :

le 5 avril :	globules rouges	1.224.000
	globules blancs	3.200
17 avril :	g. r.	1.340.000
	g. b.	1.780
coagulabilité très diminuée.		
2 mai :	g. r.	1.200.000
	g. b.	2.500
11 mai :	g. r.	1.025.000
	g. b.	3.100
12 octobre :	g. r.	3.120.000
	g. b.	8.500

En résumé, chez une femme indemne de toute tare pathologique perceptible, sauf une atteinte bacillaire très discrète révélée par l'examen radiologique, et soumise depuis des années à l'inhalation des vapeurs de benzine, s'est constitué assez rapidement, et sans cause exceptionnelle apparente, un syndrome d'anémie grave avec leucopénie, purpura et tendance hémorragique, et avec quelques signes nerveux indiquant que la moelle épinière doit être touchée. Soustraite à l'intoxication causale, elle n'a présenté que tardivement une tendance nette à l'amélioration qui a été progressive et semble avoir abouti à la guérison.

Il faut remarquer qu'il y a eu une très longue tolérance à l'égard de la substance nocive. C'est là un fait qui a été relevé dans de nombreux autres cas.

OBSERVATION V

V. CREMIEU : *La forme anémique grave de l'intoxication benzénique (Journ. de Méd. de Lyon, 1924).*

Le 7 février 1923, entrant à la clinique du Professeur Roque, un jeune homme de 25 ans qui, depuis une demi-journée présentait des épistaxis profuses et incoercibles et qui offrait l'aspect d'un homme saigné à blanc et voué à une mort prochaine.

Il racontait que 8 jours auparavant et en pleine santé, il avait noté l'apparition de taches purpuriques sur le thorax en même temps qu'apparaissaient de la céphalée et de la fièvre. Puis survinrent des hémorragies gingivales et enfin, la veille de l'entrée, une hémorragie nasale, qui avait persisté sans arrêt depuis 12 heures.

L'interrogatoire ne révélait rien de saillant dans les antécédents héréditaires et personnels.

Cet homme, parfaitement bien portant jusqu'à la semaine précédente, était depuis 5 mois employé à la fabrication des produits pharmaceutiques aux Usines du Rhône; depuis six semaines, il y était affecté spécialement à l'essorage du pyramidon (extraction du pyramidon par essorage de sa dissolution dans la benzine). Or (et le fait était suffisamment frappant pour ne laisser au malade aucun doute sur l'origine de son mal), l'ouvrier auquel il avait succédé dans cet emploi, avait dû, précisément, quitter sa place à la suite d'épistaxis répétées.

L'examen permettait de constater outre un état d'anémie aiguë intense et l'épistaxis, du purpura, une plaque de sphacèle sur la muqueuse de la lèvre inférieure, quelques ganglions hypertrophiés dans les aisselles et les aines; la température était entre 39° et 40°; rétinite hémorragique.

Le syndrome que présentait ce malade était celui d'une

dyscrasie sanguine dont il fallait chercher la cause dans une intoxication par les substances chimiques mises en œuvre pour l'essorage du pyramidon. Quelles étaient donc ces substances? Selon les renseignements fournis par l'intéressé, puis ultérieurement complétés par l'enquête médico-légale à laquelle se livra le Docteur Mazel, l'opération en question consiste à remplir une essoreuse d'un mélange semi-liquide de pyramidon et de benzine; à mettre l'essoreuse en marche, puis à surveiller le fonctionnement de l'appareil et à la vider ensuite. Au cours de l'opération, des vapeurs de benzine se dégagent forcément, mais en quantité modérée; au contraire, pendant le nettoyage de l'appareil, l'ouvrier doit soulever le couvercle de l'essoreuse et râcler pendant un quart d'heure environ la pâte restée adhérente au treillis des parois; pendant cette opération, il inhale des vapeurs de benzine en grande abondance, et comme ce travail se renouvelle quatre fois pendant la journée, c'est au total pendant une heure par jour qu'il se trouve exposé à un dégagement massif de vapeurs benzéniques.

Il s'agissait donc d'un cas d'intoxication benzénique.

Nous relevons dans l'observation, la formule sanguine qui était la suivante :

Examen du sang :

Globules rouges	900.000
Globules blancs	1.200
Hémoglobine	18 %
Valeur globulaire	1

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	27 %
Lymphocytes	65 %
Grands mononucléaires	3 %
Moyens	5 %

Pas de myélocytes. Aucune forme de régénérescence; pas d'hématies nucléées.

Le malade mourait le 14 février, ayant conservé toute sa connaissance jusqu'au bout.

OBSERVATION VI

Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. (MM. LAIGNEL-LAVASTINE, ROBERT LÉVY et HENRI DESOILLE. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 juillet 1928).

Le 19 février 1928, Mlle Gabrielle L..., âgée de 19 ans, est admise salle Brouardel, parce que, depuis quelques jours, elle est atteinte d'hémorragies gingivales incoercibles, s'accompagnant d'une température à 39°

L'interrogatoire apprend que cette jeune fille a toujours été pâle, mais qu'elle n'a pas présenté de maladies sérieuses dans son enfance; sa famille est dans l'ensemble bien portante; toutefois son père est mort interné.

Depuis six mois, Gabrielle L... travaille dans une fabrique de vêtements imperméables; elle manie continuellement un produit à base de benzine. Aucune autre ouvrière n'a jamais présenté de signes d'anémie, paraît-il. Elle-même ne s'était plainte jusqu'à présent d'aucun trouble prémonitoire.

C'est au début de février que G. L... s'est plainte de douleurs dans la bouche du côté droit. Elle est entrée à l'Hôpital. Au service dentaire, on a constaté des hémorragies gingivales en nappe, s'accompagnant de quelques petites ulcérations de la muqueuse et qu'aucune lésion locale n'était susceptible d'expliquer. La coexistence de métorrhagies, l'apparition de quelques taches purpuriques sur les membres, firent décider son passage dans notre service.

Nous l'examinons pour la première fois dans l'après midi du 9 février.

Ce qui frappe dès l'abord, c'est la pâleur du teint : les muqueuses et les téguments sont décolorés. La malade d'ailleurs, se plaint d'hémorragies incessantes au niveau

de la bouche; celle-ci, en effet, est remplie de caillots sanguins très fétides. Après nettoyage de la bouche, on constate que les gencives et les lèvres sont le siège de petites ulcérations grisâtres, légèrement douloureuses, saignantes, prédominant à droite; la joue droite est augmentée de volume, mais souple et indolore. En réalité, les hémorragies gingivales sont plus diffuses que les ulcérations; il existe, en outre, une épistaxis et des métrorragies modérées.

La température est à 39°5.

Le pouls à 118.

La respiration à 24.

La tension est de 9-4 à l'appareil de Vaquez.

Sauf la présence de quelques éléments purpuriques très discrets et des symptômes d'ordre neurologique que nous allons préciser, l'examen clinique ne révèle rien d'anormal.

Le foie, la rate, les ganglions sont normaux comme volume et non douloureux.

Le ventre est souple, le toucher vaginal ne décèle rien de particulier. L'examen du cœur et des poumons ne montre rien de pathologique. Il n'y a pas d'œdème des jambes, pas de douleurs osseuses.

Système nerveux. — Les réflexes tendineux sont très vifs et il existe de la trépidation épileptoïde des pieds, inépuisable des deux côtés.

Divers examens complémentaires sont immédiatement pratiqués.

Epreuve du lacet : pointillé purpurique très discret.

Temps de saignement : 3 m. 1/2.

Temps de coagulation : 17 m. Caillot irrtractile.

Une injection sous-cutanée de 100 cc. d'anthéma est alors pratiquée.

Le 11 février : Les injections répétées d'anthéma n'ont pas réussi à empêcher les hémorragies gingivales. La bouche est toujours pleine de caillots qui se reforment continuellement.

Globules rouges	1.040.000
Globules blancs	800

La formule ne peut être faite; nous n'avons pris que 2 lames de sang; sur ces 2 lames on ne voit que 25 globules blancs, dont :

Polynucléaires neutrophiles	14
Lymphocytes	3
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires	16

On pratique une transfusion; la malade reçoit 225 gr. de sang ; les hémorragies cessent pendant les trente-six heures suivantes.

Le 13 février, à 7 heures du matin, nouvelle épistaxis abondante, qui va durer plusieurs heures et stomatorragie légère. La température est toujours élevée à 39°5; le pouls à 112.

La tension est de 8.3 au Vaquez.

Globules rouges	1.010.000
Globules blancs	700

Sur 4 lames, on ne trouve que 33 globules blancs, dont :

Polynucléaires neutrophiles	9
Polynucléaires basophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	3
Grands mononucléaires	1
Moyens mononucléaires	19

Le 15 février : Depuis la veille, des râles sibilants disséminés s'entendent dans les poumons; ils s'accompagnent de dyspnée. La température s'est élevée à 40°4.

Un souffle peu intense s'entend à la base du cœur; la tension est de 9 1/2 — 0,5.

Globules rouges	800.000
-----------------------	---------

On pratique matin et soir une injection de 5 unités cliniques d'insuline.

Le 16 février :

Globules rouges 810.000

Globules blancs 1.000

Température : 40°8

Nouvelle transfusion du sang : 250 grammes.

Le 17 février : Hématémèse : au moins 200 grammes de sang noir.

Le 18 février : L'état est des plus graves, la malade délire. La vivacité des réflexes, la trépidation épileptoïde persistent. Il n'y a toujours pas de signe de Babinsky. La température est à 40°8; le pouls à 140; la respiration à 50; la tension est de 10—0,5.

Globules rouges 1.246.000

Hémoglobine 20 %

Valeur globulaire 0,80

Hématoblastes 42.000

Globules blancs 600

Sur 8 lames, on ne peut compter que 77 globules blancs.

Polynucléaires neutrophiles 12

Grands mononucléaires 7

Moyens mononucléaires 44

Lymphocytes 14

Très légère anisocytose; pas de poïkilocytose, pas de polychromasie.

Les mononucléaires comprennent pour la plupart des éléments normaux à protoplasme clair, contenant des grains azur; les autres, en petit nombre, sont un peu atypiques, à noyau assez homogène et protoplasme basophile, mais n'ayant cependant pas l'aspect de leucoblastes.

Le 20 février :

Globules rouges 700.700

Le malade meurt le 21, à 3 heures du matin.

Les constatations anatomo-pathologiques ont révélé l'existence de lésions hémolytiques au niveau de la rate et

surtout une aplasie médullaire totale. Il n'y avait pas d'altérations infectieuses notables dans différents viscères.

OBSERVATION VII (Personnelle)

P. DELORE et J. BORGOMANO. *Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves.* (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1928).

M..., âgé de 41 ans, entre le 14 juillet 1927, salle R. Lépine, avec un syndrome de purpura hémorragique qu'il attribue lui-même, spontanément, à une intoxication contractée dans une usine de produits pharmaceutiques de la banlieue lyonnaise où il est employé.

Il n'a aucun antécédent pathologique particulier; non marié, il nie la spécificité, mais avoue un certain degré d'éthylisme (2 litres de vin par jour).

Depuis 15 ans, il est employé dans la même usine de produits chimiques; depuis 5 ans il travaille dans un atelier d'essorage de pyramidon avec de la benzine; ce travail s'effectue dans des conditions identiques à celles mentionnées plus haut pour le malade du Docteur Crémien; nous ne les répétons donc pas. Notre malade ajoute que le travail dans cet atelier est considéré comme dangereux; ses camarades ne passent jamais plus d'un mois dans cet emploi.

En pleine santé apparente, il a été pris il y a un mois environ, de douleurs à l'épigastre et dans l'hypocondre droit et il aurait eu quelques vomissements hémorragiques. Le 1^{er} juillet, il commence à présenter de la stomatite et à cracher du sang. Le 5 juillet apparaissaient des hémorragies sous-cutanées. Le 7 juillet, il se fait

porter malade. A l'entrée, on se trouve devant un sujet très pâle, très abattu, dyspnéique, présentant un syndrome purpurique très complet. La peau est parsemée de pétéchies et d'ecchymoses très nombreuses. En outre, quelques hématomes, notamment à l'avant-bras gauche, infiltrent le tissu cellulaire sous-cutané. La face est bouffie, le menton parsemé d'ecchymoses, la partie supérieure du cou est déformée par de très grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires.

La bouche est le siège d'une stomatite ulcéreuse et hémorragique intense; les gencives inférieures sont tuméfiées, fongueuses, ulcérées et saignantes. La muqueuse jugale et palatine est ecchymotique. Le malade rejette constamment une spume sanguinolente; l'haleine est très fétide.

Aux poumons et au cœur, on ne note rien d'anormal, le pouls est rapide, à 108, et régulier; la tension artérielle est à 11/8.

Le foie déborde de trois travers de doigt, il est très douloureux; on sent le pôle inférieur de la rate.

Le sujet est très abattu, prostré; il se plaint d'une céphalée légère; pas de raideur de la nuque, mais léger Kernig. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

L'examen des divers carrefours ganglionnaires, montre des adénopathies multiples, sous forme de ganglions petits, durs, indolores, sans périadénite.

Depuis trois jours la vue a baissé; les réactions pupillaires sont conservées.

Les grosses articulations sont légèrement douloureuses.

Les urines sont franchement sanglantes, très diminuées.

La température est à 37°.

Des examens du sang (Docteur Vincent) sont aussitôt pratiqués pour élucider l'origine de ce syndrome purpurique.

Coagulation retardée (20 minutes).

— Irrétractilité du caillot : pas de sérum transsudé 24 heures après la prise de sang.

— Dosage de l'hémoglobine (au Sahli) : 70 %.

— Numération globulaire :

Globules rouges (par mmc.)..... 3.147.000

Globules blancs (par mmc.)..... 542.500

— Formule leucocytaire :

Lymphoblastes 80 %

Myélocytes neutrophiles 8 %

Myélocytes éosinophiles 2 %

Myélocytes basophiles 1 %

Polynucléaires neutrophiles 6 %

Lymphocytes 3 %

De plus, on rencontre quelques globules rouges nucléés, normoblastes pour la plupart.

Le diagnostic de leucémie aiguë ne fait donc aucun doute; d'ailleurs, le tableau clinique et notamment la stomatite pseudo-scorbutique cadre complètement avec ce diagnostic.

— Ponction lombaire : liquide limpide, sans tension (35 au Claude en position couchée).

Albumine : 0,20.

Cytologie : 60 éléments blancs par bande à la cellule de Nageotte.

— Hémoculture négative (Docteur VINCENT).

Le surlendemain, l'état s'était considérablement aggravé : l'éruption purpurique est plus marquée encore, les ecchymoses plus nombreuses et plus larges : à la face interne du bras droit, l'une d'elles a l'étendue de deux travers de main. Les hématomes sont également plus nombreux; ils sont localisés aux membres sous forme de nodules sous cutanés de la grosseur d'une noisette.

L'état de la bouche est saisissant; les gencives fongueuses et saignantes sont par endroits le siège de sphacèle; le voile du palais est violacé, on y voit une ulcération nécrotique; la base de la luette est entourée d'une zone sphacélique. L'haleine est très fétide.

Le malade est de plus en plus prostré, par moment, il s'agite, angoissé, présentant de l'anhélation et une véritable soif d'air comme celle que l'on voit après les grandes

hémorragies. L'abdomen est tendu et douloureux. Il n'y a pas eu de selle depuis l'entrée.

Les urines sont couleur jus de pruneaux : l'hématurie est presque pure; oligurie à 800 cc.

La mort survient dans la matinée du 17 juillet, avec une ascension thermique à 39°1.

Autopsie : Poumons très congestionnés, pas de signe de tuberculose. Au cœur rien à signaler, sauf de nombreuses hémorragies punctiformes sous le péricarde viscéral. La paroi interne de l'aorte a une teinte ecchymotique par suite de suffusions sous l'endartère. Léger épanchement péritonéal hémorragique.

Foie énorme présentant l'aspect du foie toxi-infectieux; teinte ardoisée; consistance mollasse, le doigt s'y enfonce sans peine; à la coupe, le parenchyme est décoloré, jaune clair; on constate d'innombrables lacunes de désintégration dans ce foie dégénéré. Péritoine viscéral congestionné. Intestin légèrement météorisé. Rate grosse, grisâtre, diffluente.

Les reins sont gros, blanchâtres, œdémateux, se décapsulant bien; leur coupe a une teinte jaunâtre uniforme au milieu de laquelle on a peine à reconnaître les pyramides; les bassinets sont remplis de sang.

L'ouverture du crâne montre la pie-mère très congestionnée. Le lobe frontal gauche est le siège d'un foyer hémorragique de la grosseur d'un œuf ayant l'aspect d'un ramollissement hémorragique. On retrouve dans le lobe occipital droit un foyer de ramollissement de couleur jaunâtre. Le reste des deux hémisphères est parsemé de très nombreux foyers hémorragiques siégeant aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise; certains ont la grosseur d'une noisette et même d'une noix.

Nous croyons intéressant de faire connaître l'observation suivante d'un malade qui travaillait dans le

même atelier que le précédent, et qui est venu à l'Hôpital pour tuberculose pulmonaire. Nous avons pratiqué un examen de son sang pour rechercher s'il y avait des modifications dans le nombre des globules blancs, et nous avons trouvé que celui-ci était augmenté. Ceci est une preuve de plus nous permettant de croire à une relation entre l'intoxication benzénique et la leucémie que présentait le sujet de notre précédente observation.

OBSERVATION VIII (Personnelle)

(Résumé de l'observation. — Recueillie dans le service
du Professeur PIC).

Il s'agit d'un sujet grec âgé de 30 ans, travaillant aux Usines du Rhône et qui arrive dans le service le 31 mai 1928 à la suite d'une hémoptysie survenue la veille. Le malade est très anémié. L'examen fait porter le diagnostic de tuberculose pulmonaire fibro-caséuse du sommet droit.

Ce qu'il y a de particulier chez ce malade, c'est qu'il est employé depuis 8 mois aux Usines du Rhône, à l'atelier d'essorage du pyramidon par la benzine; il a eu une violente épistaxis il y a 4 mois et déclare avoir en outre, de temps en temps, des hémorragies gingivales. Jusqu'à quel point l'intoxication benzénique est-elle responsable de l'anémie si marquée, c'est là une question difficile à préciser, étant donné que le sujet est bacillaire. Cependant, il est rare de voir un pareil degré d'anémie à ce stade de bacillose. On pratique l'examen de la formule sanguine (12 juin 1928). (Docteur VINCENT).

Globules blancs 16.500

Formule leucocytaire (panchrome) :

Polynucléaires neutrophiles	72 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	7 %
Moyens mononucléaires	5 %
Grands mononucléaires	9 %

Hématies normales; pas de formes pathologiques de leucocytes.

Le 17 juillet, une nouvelle numération de globules blancs est faite, et l'on en trouve 18.200 par mmc.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	76 %
Polynucléaires éosinophiles	2,65 %
Polynucléaires basophiles	0,00
Lymphocytes	3,33
Moyens mononucléaires	10
Grands mononucléaires	7,03
Myélocytes	0,65
Formes de transition	0,65

DISCUSSION - RAPPORTS DES LEUCÉMIES AVEC LES ANÉMIES GRAVES

L'observation de leucémie aiguë dûe à une intoxication benzénique a, par son étiologie, un caractère vraiment exceptionnel et peut-être même unique ; nous n'avons, en effet, trouvé mention d'aucun autre cas de leucémie aiguë d'origine benzénique.

On pourra nous objecter que la leucémie aiguë est survenue chez notre sujet indépendamment de son intoxication benzénique ancienne, qu'entre l'une et l'autre il n'y avait aucun rapport étiologique. Cette manière de voir a contre elle de nombreux arguments :

1° Rappelons que plusieurs accidents étaient déjà survenus dans la salle où travaillait notre malade : un de ses collègues avait été pris d'épistaxis graves à répétition ; un autre mort avec un syndrome d'anémie grave et de purpura-hémorragique, celui de l'observation VIII ayant de l'hyperglobulie blanche. Le danger des inhalations benzéniques était connu dans cet atelier, et les ouvriers qui y étaient affectés, étaient changés de service au bout de quelques semaines ; nous ne savons pour quelles raisons, seul notre malade y demeurait depuis cinq années.

2° Mais il y a plus. A première vue, notre observation de leucémie aiguë paraît opposée aux observations d'intoxication benzénique rapportées précédemment et dans lesquelles nous voyons une leucopénie constante. Cependant, si l'on considère les éléments cliniques et non plus hématologiques, on ne peut qu'être frappé de leur air de famille; les analogies sont nombreuses : anémie aiguë, purpura, *hémorragies diverses et surtout gingivales avec stomatite pseudo-scorbutique*, fièvre évolution rapidement mortelle. En outre, chez le malade du Docteur CRÉMIEU comme chez le nôtre, des *adénopathies* étaient présentes et les constatations nécropsiques furent, dans l'ensemble, analogues à celles que nous pûmes faire. Notre observation diffère donc des autres uniquement par la formule sanguine : leucémie aiguë dans notre cas, anémie pernicieuse avec leucopénie chez les autres. Nous sommes ainsi amené à nous demander si cette opposition est vraiment irréductible et par là même à discuter des relations des leucémies aiguës avec les anémies pernicieuses.

3° Ces relations sont réelles. JOLY admet que par certains de leurs caractères les leucémies aiguës se rapprochent des anémies graves, pernicieuses; il est possible, dit-il, que des cas anciens décrits sous le nom d'anémie pernicieuse, se rapportent à la leucémie aiguë; peut-être en est-il ainsi de l'observation de LE NOIR et CLAUDE citée plus haut. Ce qui complique la question, c'est qu'on a décrit des leucémies aiguës sans leucémie sanguine, pour lesquelles on a proposé le terme de « leucémies aiguës aplastiques », ou mieux « leucopéniques ». (CLERC.) On peut alors se demander si de tels types n'ont pas été réalisés dans certaines des

observations d'intoxication benzénique rapportées ci-dessus, observations étiquetées anémies aiguës avec purpura et dans lesquelles on voit rapportées avec une fréquence troublante, les lésions buccales pseudo-scorbutiques qui passent pour assez caractéristiques de la leucémie aiguë.

Ces faits de leucémie aiguë « aplastique » ou « leucopénique », sont bien voisins de l'anémie pernicieuse. D'ailleurs, malgré l'opposition théorique qui existe entre le processus anémique et leucémique, leur association n'est pas rare (RIEUX), beaucoup de leucémies s'accompagnent des lésions sanguines des anémies graves. C'est par l'association de leucémie et d'anémie pernicieuse, que certains auteurs ont proposé le terme de leucanémie. La question a été exposée et critiquée en 1924, par CHALIER et CHEVALIER et par RIEUX. A ce point de vue, nous mentionnons également deux observations suggestives et assez récentes, l'une de NOBÉCOURT, GIRAUD et Ch. RICHET fils, relative à un syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë, l'autre de CHAUFFARD et BERNARD, sur un cas d'anémie pernicieuse terminé par leucémie myéloïde aiguë.

Plus suggestives peut-être encore sont les observations rapportées par P. E. WEILL; elles montrent que les corps radio-actifs peuvent réaliser aussi bien des anémies pernicieuses que des leucémies; deux individus soumis à peu près le même temps aux mêmes radiations du thorium font l'un une anémie pernicieuse, l'autre une leucémie myélogène.

On sait enfin que la radiothérapie appliquée au traitement des leucémies chroniques, surtout myéloïdes,

peut provoquer l'apparition d'un syndrome d'anémie grave et de leucémie aiguë, c'est-à-dire un syndrome de leucanémie.

Par conséquent, il ne faut pas considérer l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë comme deux maladies autonomes et indépendantes l'une de l'autre. Pour ce qui est de l'intoxication benzénique, nous la voyons réaliser en général le tableau de l'anémie grave avec leucopénie; mais notre observation montre qu'elle peut aussi déterminer la leucémie aiguë. Les faits classiques d'anémie aiguë avec leucopénie d'origine benzénique, n'excluent pas la possibilité de leucémie aiguë benzénique; les deux syndromes peuvent être déterminés par la même intoxication.

4° *Influence des doses* : La question suivante se pose alors : pourquoi, dans certains cas qui sont les plus nombreux, l'intoxication benzénique amène-t-elle de la leucopénie; pourquoi dans d'autres qui paraissent jusqu'ici exceptionnels, détermine-t-elle une leucémie? A cette question, on peut répondre en rappelant l'effet de la benzine sur la leucopoïèse, effet inverse selon la dose. On peut aussi invoquer les susceptibilités individuelles qui paraissent jouer un rôle important dans l'apparition des accidents benzéniques, tant en clinique humaine que dans l'expérimentation sur l'animal. MM. POLICARD et BERNHEIM ont bien mis en évidence combien était variable la sensibilité des animaux à l'égard du benzol.

Ce facteur individuel explique aussi la très grande tolérance qu'a présenté notre malade à l'égard de la benzine, puisque ce n'est qu'au bout de 5 ans d'into-

xication quotidienne que sa maladie s'est déclarée. Cette tolérance de certains ouvriers que l'on voit succomber brusquement à des accidents graves après des années d'intoxication, avait déjà frappé BALTHAZARD ainsi que FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL.

5° Notre observation soulève une autre question : c'est celle de l'origine toxique possible de certaines leucémies aiguës. On admet sans aucune discussion qu'un syndrome d'anémie grave avec purpura hémorragique puisse être déterminé par un toxique, en l'espèce ici, la benzine. Pourquoi ne pas admettre la même possibilité pour le syndrome de leucémie aiguë ?

Sans nier que dans certains cas celle-ci puisse être d'origine infectieuse, on doit admettre que dans d'autres, elle est d'origine toxique au même titre que l'anémie pernicieuse et le purpura.

En allant plus loin encore dans la voie pathogénique, on est amené à envisager le caractère néoplasique d'une leucémie succédant, comme dans notre cas, à une longue intoxication benzénique. On sait que les goudrons de houille et plusieurs de leurs dérivés, sont des agents cancérisants. On ne peut manquer de songer ici à l'expression de BARD qui fait de la leucémie un cancer du sang, et de rappeler ces mots de JOLY : « Dans certaines leucémies aiguës, les leucocytes du sang sont en nombre considérable et constitués presque exclusivement par des cellules lymphoïdes indifférentes qui ne sont ni des lymphocytes, ni des myélocytes, et qui se rapprochent absolument des cellules de beaucoup de lymphadénomes à marche envahissante ; ce sont des cellules néoplasiques. » Il nous semble que notre observation pose assez nettement la

question des relations de certaines leucémies aiguës avec les sarcomatoses, en raison de l'agent toxique en cause, le benzène dérivé du goudron de houille.

Théoriquement alors on devrait pouvoir déterminer chez l'animal un syndrome leucémique par l'administration de benzène à des doses très faibles, très inférieures aux doses entraînant la leucopénie, et très longtemps continuées; c'est ce que nous avons essayé de faire dans le laboratoire du Professeur PIC.

Enfin, au point de vue pratique, on peut se demander si la benzolthérapie n'est pas capable de déterminer parfois la transformation d'une leucémie chronique en leucémie aiguë; cette possibilité est bien connue par la radiothérapie. Nous n'avons trouvé aucune observation de leucémie devenue aiguë à la suite d'administration de benzène; mais nous devons remarquer que les doses thérapeutiques de benzène sont bien supérieures aux doses que nous avons vues capables d'augmenter le nombre des globules blancs. Avec des doses différentes, on peut avoir des effets tout opposés, nous l'avons déjà dit.

Tels sont les divers problèmes que soulève ce cas d'intoxication benzénique suivi d'une façon très peu classique de leucémie aiguë. Dans l'hématologie, écrivent CHAUFFARD et BERNARD, il est des cas atypiques qui se plient mal à ce que nos classifications ont toujours de trop étroit... Ce sont les plus intéressants et les plus utiles à étudier.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Nous avons fait deux groupes d'expériences :

1° Nous avons placé des cobayes dans une caisse du volume de 306 décimètres cubes, où s'évaporait de la benzine qui y tombait goutte à goutte au moyen d'un appareil pour goutte à goutte rectal. Grâce à ce dispositif, les animaux étaient presque constamment soumis à l'action des vapeurs de benzine :

2° Nous avons injecté sous la peau de cobayes, des quantités très minimes d'un mélange d'huile d'olive et de benzine fait dans des proportions variables.

COBAYE TEMOIN

Date des numérations globulaires	Globules rouges	Globules blancs
6 mars 1928.....	7.765.000	11.310
16 mars	7.350.000	10.800
27 mars	7.200.000	10.700
20 avril	7.500.000	11.000
4 mai	7.300.000	10.750
Moyenne	7.423.000	10.912

L'animal est mort d'affection indéterminée le 8 mai.

I. — COBAYES SOUMIS A L'ACTION CONSTANTE DES VAPEURS DE BENZINE.

Cobaye N° 1.

Date des numérations globulaires	Dose journalière de benzine inhalée	Globules rouges	Globules blancs
18 février 1928.....		4.325.000	11.437
6 mars	25 cc. tous les jours jusqu'au 24 mars		
8 mars		5.621.330	22.915
16 mars		3.379.000	13.650
20 mars		6.748.000	8.125
24 mars	5 cc. tous les jours jusqu'au 5 mai		
27 mars		5.725.000	6.575
21 avril		5.642.000	7.338
3 mai		4.174.000	8.956
5 mai	4 cc. tous les jours jusqu'au 13 juin		
24 mai		5.311.000	9.600
12 juin		6.100.000	5.200
13 juin	5 cc. tous les jours		
29 juin		5.993.000	8.750
18 juillet		6.880.000	10.000

Cobaye N° 2.

6 mars 1928.....	25 cc. tous les jours jusqu'au 23 mars	7.812.000	10.628
9 mars		6.603.000	16.537
16 mars		4.983.000	20.544

23 mars	5 cc.	6.489.000	9.188
	tous les jours jusqu'au 5 mai		
29 mars		4.557.000	5.469
21 avril		5.487.000	7.812
4 mai		5.673.000	5.862
5 mai	4 cc.		
	tous les jours jusqu'au 13 juin		
7 juin		6.158.000	8.750
13 juin	5 cc.		
	tous les jours		
29 juin		6.205.000	6.700
18 juillet		5.400.000	11.700

Cobaye N° 3.

3 mars 1928.....	25 cc.	3.820.750	11.250
	tous les jours jusqu'au 24 mars		
9 mars		4.179.670	20.162
20 mars		6.781.250	18.525
24 mars	5 cc.		
	tous les jours jusqu'au 5 mai		
26 mars		4.402.000	14.340
21 avril		5.331.000	7.390
3 mai		3.807.300	13.960
5 mai	4 cc.		
	tous les jours jusqu'au 13 juin		
24 mai		5.700.000	9.450
12 juin		4.980.000	11.250
13 juin	5 cc.		
	tous les jours		
29 juin		6.610.000	10.625
17 juillet		6.216.000	8.813

Cobaye N° 4.

5 mai 1928	4 cc.	4.858.000	6.625
	tous les jours jusqu'au 13 juin		

7 juin		5.223.000	6.875
13 juin	5 cc.		
	tous les jours		
29 juin		5.642.000	5.640
20 juillet		5.456.000	14.375
<i>Cobaye N° 5.</i>			
5 mai 1928	4 cc.	7.385.000	6.250
	tous les jours		
	jusqu'au 13 juin		
7 mai		6.000.000	5.625
13 juin	5 cc.		
	tous les jours		
29 juin		4.640.000	6.800
20 juillet		4.980.000	21.000

Tous ces animaux sont morts pendant le mois d'août.

II. — COBAYES SOUMIS A DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES D'UN MÉLANGE DE BENZINE ET D'HUILE.

Au cours de nos expériences nous avons utilisé le mélange d'huile d'olive et de benzine dans des proportions variables; aussi indiquerons-nous seulement dans nos tableaux la quantité de benzine pure qui correspond à la dose du mélange utilisé. Les numérations globulaires ont été faites avant chaque injection.

<i>Cobaye N° 1.</i>	Doses en cc. de benzine pure	Globules rouges	Globules blancs
28 avril 1928.....	1/20	6.745.000	9.625
9 mai	1/20	6.128.000	5.000

L'animal meurt le 19 mai. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 2.

30 avril 1928.....	1/20	6.045.000	8.625
9 mai	1/20	6.004.000	3.813

L'animal meurt le 19 mai. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 3.

17 mai 1928	1/20	5.549.000	6.690
5 juin	1/20	3.840.000	6.572
8 juin	1/20	5.301.000	6.563
12 juin		4.609.000	7.100
13 juin	1/15		
27 juin	1/15	5.595.000	9.190
30 juin		6.055.000	10.625
2 juillet	1/15		
7 juillet		6.006.000	5.025
9 juillet	1/15		
12 juillet	1/15	5.270.000	8.000
13 juillet	1/15		
17 juillet	1/15		
18 juillet			
(matin)	1/15		
(soir)		5.177.000	14.200
20 juillet	1/15		
21 juillet	1/15		
23 juillet	1/15		
24 juillet		3.379.000	13.250

L'animal est sacrifié le lendemain. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 4.

5 juin	1/20	6.824.000	13.060
8 juin	1/20	5.207.000	9.880
12 juin		5.193.000	13.000
13 juin	1/15		
28 juin	1/15	5.050.000	6.300
30 juin		4.975.000	9.470
2 juillet	1/15		
7 juillet		5.440.000	6.000
9 juillet	1/15		
12 juillet	1/15	3.800.000	9.687
13 juillet	1/15		

L'animal meurt le 15 juillet. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 5.

5 juin 1928	1/20	6.479.000	10.800
8 juin	1/20	7.323.000	6.300
12 juin		5.565.000	9.400
13 juin	1/15		
28 juin	1/15	5.240.000	5.700
30 juin		4.475.000	6.250
2 juillet	1/30		
6 juillet		4.070.000	5.650
7 juillet	1/30		
9 juillet	1/30		
12 juillet	1/30	5.074.000	12.000
13 juillet	1/30		
17 juillet	1/30		
18 juillet			
(matin)	1/30		
(soir)		4.600.000	11.500
20 juillet	1/100		
21 juillet	1/100		
23 juillet	1/80	4.309.000	9.175
24 juillet		4.185.000	12.500

L'animal est sacrifié le 25 juillet. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 6.

29 juin 1928		7.130.000	8.563
2 juillet	1/60		
6 juillet		6.059.000	6.570
7 juillet	1/60		
9 juillet	1/60		
11 juillet		6.810.000	9.875
12 juillet	1/60		
13 juillet	1/60		
17 juillet	1/60		
18 juillet			
(matin)	1/60		
(soir)		6.265.000	13.700

20 juillet	1/100		
21 juillet	1/100		
23 juillet	1/80	6.727.000	13.380
24 juillet		4.185.000	12.000

L'animal est sacrifié le 25 juillet. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 7.

29 juin 1928		6.675.000	5.625
2 juillet	1/60		
6 juillet		6.350.000	7.250
7 juillet	1/60		
9 juillet	1/60		
11 juillet		5.950.000	10.870
12 juillet	1/60		
13 juillet	1/60		

L'animal meurt le 15 juillet. Rien à l'autopsie.

Cobaye N° 8.

30 juin 1928		5.625.000	6 880
2 juillet	1/30		
6 juillet		3.300.000	7.310
7 juillet	1/30		
9 juillet	1/30		
12 juillet	1/30	4.558.000	9 062
13 juillet	1/30		
17 juillet	1/30		
18 juillet			
(matin)	1/30		
(soir)		6.040.000	13.100
20 juillet	1/100		
21 juillet	1/100		
23 juillet	1/80	3.550.000	13.570
24 juillet		3.937.000	12.500

L'animal est sacrifié le 25 juillet. On ne trouve rien d'anormal à l'autopsie.

Si nous faisons la moyenne du nombre des globules blancs et celle des globules rouges, au début et à la fin de nos expériences, pour chacun de nos deux groupes d'animaux, nous trouvons les résultats suivants :

a) Animaux soumis aux inhalations :	
globules rouges : au début.....	5.640.000
à la fin.....	5.786.000
globules blancs : au début.....—	9.238
à la fin.....	13.178
b) Animaux ayant subi des injections :	
globules rouges : au début.....	6.380.000
à la fin.....	4.239.000
globules blancs : au début.....	8.603
à la fin.....	11.802

Nous pouvons donc résumer nos expériences en disant que nous avons observé :

1° Pour les inhalations :

a) *Globules rouges* : peu de modifications dans le nombre ;

b) *Globules blancs* : une augmentation primaire notable, suivie d'une diminution ; puis, sous l'effet prolongé et continu du toxique, une augmentation persistante.

2° Pour les injections :

a) *Globules rouges* : une diminution très notable de leur nombre, en utilisant des doses infimes, de la grandeur du quatre-vingtième de centimètre cube ;

b) *Globules blancs* : d'abord une diminution bientôt suivie d'une augmentation persistante encore, toujours avec des doses minimales.

Nous avons tenté de déterminer chez l'animal une augmentation du nombre des globules blancs en soumettant ces animaux à des doses de benzène très faibles et prolongées. Les classiques ayant provoqué de la leucopénie par des doses massives, étant donné d'autre part ce que nous savons sur l'influence des doses, nous pensions déterminer une augmentation du nombre des globules blancs.

Nous reconnaissons que nos résultats ne nous permettent pas, à eux seuls, de prouver que le benzène, à doses très faibles et prolongées, est capable de déterminer à lui seul le syndrome analogue à celui que l'on désigne en clinique sous le nom de leucémie.

Est-ce à dire que la relation que nous avons établie dans le chapitre précédent entre la leucémie de notre sujet et l'intoxication benzénique ne doive pas être faite? Nous ne le pensons pas, car les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes mis sont défectueuses et sont bien loin des conditions auxquelles était soumis notre sujet : inhalations à l'air libre pendant des semaines et des mois, de vapeurs de benzène. Il aurait fallu poursuivre nos expériences pendant plusieurs mois en variant les doses et les voies d'introduction. C'est une chose qu'il ne nous a pas été possible de faire.

Ce que nous pouvons dire cependant, c'est qu'à défaut d'une augmentation progressive et constante des globules blancs, nous n'avons pas eu par ces petites doses l'action leucolytique permanente signalée par les classiques.

Nous maintenons notre point de vue que dans certaines conditions difficiles à réaliser au laboratoire, mais que l'on trouve dans la pratique industrielle, l'intoxication benzénique peut déterminer un syndrome hématologique de leucémie aiguë.

CONCLUSIONS PRATIQUES

I. — Cette notion mériterait, croyons-nous, en raison de la gravité de la leucémie aiguë, d'être le point de départ d'autres recherches ; c'est pour cela que nous avons cru bon de rapporter notre observation.

II. — En présence de tels faits il serait souhaitable que soient réglementés très sévèrement tous les travaux exposant les ouvriers à de semblables intoxications, et que le benzénisme entre dans le cadre des intoxications considérées comme maladies professionnelles.

CONCLUSIONS

I. — Il est établi par de nombreuses observations que l'intoxication benzénique détermine de l'anémie grave avec purpura hémorragique. La production de la leucopénie est démontrée également par l'expérimentation et la clinique.

II. — Mais l'intoxication benzénique paraît capable de produire dans des conditions de doses différentes, une action inverse sur la leucopoïèse.

Nous rapportons l'observation d'un ouvrier soumis depuis plusieurs années à l'inhalation de benzène à faibles doses et mort de leucémie aiguë typique, et nous croyons pouvoir attribuer cette leucémie à l'intoxication benzénique.

L'action inverse selon la dose d'une part, que le benzène peut exercer sur la leucopoïèse, et la sensibilité très variable des sujets à l'égard des corps benzéniques d'autre part, peuvent expliquer le fait en apparence paradoxal d'une leucémie aiguë déterminée par un agent utilisé dans le traitement même de certaines leucémies. Cette action inverse d'un toxique est d'ailleurs générale en thérapeutique.

III. — L'observation que nous rapportons pose la question des relations des leucémies avec les anémies graves. Elle suggère, d'autre part, l'origine toxique de certaines leucémies aiguës.

Vu : **LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,**
LE DOYEN, **SAVY.**
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Octobre 1928.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- 1878 — BENECH : Action physiologique de la benzine. (Société de Biologie).
- 1897 — LE NOIR et CLAUDE : Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. (Soc. Méd. Hôp. de Paris).
- SANTESSON : Intoxication benzologique. Congrès de Moscou.)
- 1907 — LANGLOIS et DESBOUIS : L'action des vapeurs de benzol sur le sang. (Hygiène générale et appliquée.)
- PAJAUD : Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique des benzines. (Bordeaux.)
- 1910 — SELLING : A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning. (*Johns Hopkins Hospital Bulletin Baltimore*, XXI, p. 33-37.)
- 1911 — PAPPENHEIM : Le benzol dans les leucémies. (*Zeits f. exp. Path.*, p. 39.)
- 1914 — JULIEN et BONN : Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine. (*Rev. de Méd. lég.*, Paris.)
- 1918 — LECONTE : *Arch. mal. du cœur*, février, p. 120.
- NOBÉCOURT, GIRAUD et C. RICHET fils : *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin.
- 1919 — CHAUFFARD et Mlle BERNARD : *Presse Médicale*, 3 juillet, p. 361.

- 1920 — DELARUE : De l'intoxication chronique par le benzol (Paris).
- 1922 — CHAMBOVET : Intoxication par le benzène (*Thèse de Lyon*).
- DUVOIR M. : Intoxication par le benzène et le benzol. (*Soc. Méd. Hôp. Paris.*)
 - FLANDIN et ROBERTI : Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. (*Soc. Méd. Hôp. Paris.*)
 - FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL : Intoxication benzolique professionnelle. (*Soc. Méd. Hôp. Paris.*)
 - KOHN-ABREST, BORDAS et CHASSEVANT : Intoxication benzolique. (*Soc. Méd. légale de France.*)
 - CÉTINGER : Intoxication par le benzol. (*Bull. de la Soc. Méd. lég. de France.*)
- 1923 — MASATOSHI-TAHARA : Contribution à la reconnaissance anatomo-pathologique de l'action du benzol sur les différents organes et sur le sang. (*Rapports scientifiques de l'Institut gouvernemental pour les maladies infectieuses à l'Université de Tokio* (II, p. 459-62).
- 1924 — CHALIER et CHEVALIER : Le syndrome anémique dans les leucémies. (*Journ. de Méd. de Lyon*, p. 229.)
- CRÉMIEU : La forme anémique grave de l'intoxication benzénique. (*Journ. Méd. de Lyon*, p. 251.)
 - FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL : Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique. (*Annales de Médecine.*)
 - POLICARD et BERNHEIM : Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol. (*Lyon Médical*, 31 août, p. 302.)
 - RIEUX : A propos de la leucanémie. (*La Médecine*, mars, p. 463.)
- 1925 — P. E. WEIL : La leucémie consécutive à l'emploi des corps radio-actifs. (*P. M.*, 30 septembre, p. 1299.)

- 1926 — HULTGREN : *Soc. de Biologie de Suède*, 3 septembre.)
- 1928 — P. DELORE et J. BORGOMANO : Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves. (*Journ. de Méd. de Lyon*, p. 227.)
- LAIGNEL-LAVASTINE, R. LÉVY et H. DESOILLE : Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. (*Soc. Méd. Hôp., Paris*, 20 juillet.)
- BALTHAZARD : Intoxication par les hydrocarbures (*Nouveau Traité de Médecine*, t. VI, p. 202.)
- JOLY : *Traité d'hématologie*, t. II, p. 978 et 994.
- KOHN-ABREST : *Traité de toxicologie*.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
Données chimiques : benzène, benzine, et benzol	11
Données thérapeutiques. Usages industriels	18
Données cliniques sur l'intoxication benzénique .	21
Observations	27
Discussion. Rapport des leucémies avec les anémies graves	51
Recherches expérimentales	57
Conclusions pratiques	67
Conclusions	69
Bibliographie	71
